Aus dem Hygienischen Institut der Universität Bonn.
Direktor: Prof. Dr. Selter.

Die Brauchbarkeit der Chediak'schen Flockungsreaktion auf Lues in der serodiagnostischen Praxis.

Inaugural-Dissertation

zur

Erlangung der Doktorwürde

der

Hohen Medizinischen Fakultät

der

Rheinischen Friedrich-Wilhelms-Universität

zu Bonn.

Vorgelegt

am 22. November 1937

von

Lothar Bilsdorfer

aus Saarwellingen.

Druck von H. Trapp, Bonn, Stiftsgasse 11 / 1937.

Gedruckt mit Genehmigung der medizinischen Fakultät
der Universität Bonn.

Referent: Prof. Dr. Selter.

Korreferent: Prof. Dr. Grütz.

R. UNIV.
BIBLIOTHEEK
LEIDEN

Meinen Eltern!

Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41546416_0130

Erst im Anfang des 19. Jahrhunderts war man zu der Erkenntnis gekommen, daß die Gonorrhoe und die Syphilis zwei von einander unabhängige Krankheiten sind; die Abtrennung des weichen Schankers von der Syphilis erfolgte viel später. Die Klinik der Lues ausgebaut, ihren Verlauf richtig und genau beschrieben zu haben, ist in erster Linie das Verdienst von Philippe Ricord. So war in den letzten Jahrzehnten des vergangenen Jahrhunderts die Lehre von der Lues klinisch auf einen hohen Standpunkt gekommen, doch fehlten noch gewisse Erkenntnisse, die notwendig gewesen wären, um weiter vorwärts zu kommen. Man kannte den Erreger nicht, man hatte kein Versuchstier, das infiziert werden konnte, und auch die Therapie war relativ unvollkommen. 1902 zeigte Metschnikoff, daß man Affen infizieren konnte, und bald gelang es auch, Kaninchen zu syphilisieren.

Im Jahre 1905 wurde von Schaudinn unter Mitarbeit von Hoffmann die Spirochaeta pallida endgültig als Erreger der Syphilis gefunden. Man hoffte, daß zugleich mit der Auffindung des Krankheitserregers eine ätiologische Blutdiagnostik geschaffen werden konnte. Zwar sind in seltenen Fällen vereinzelte Spirochaeten im Blute gefunden worden, aber der Nachweis ist derart schwierig und inkonstant, daß man die diagnostische Verwertbarkeit dieses Nachweises und damit auch die alte Anschauung von der Syphilis als ausgesprochene Blutkrankheit fallen ließ.

Auch die zahlreichen älteren biologisch-chemischen Untersuchungen des Luetikerblutes hatten nicht zu diagnostisch verwertbaren Resultaten geführt.

Erst durch die Einführung der Komplementbindungsreaktion durch Wassermann, Neisser und Bruck im Jahre 1906 wurde das Ziel aller dieser Untersuchungen, eine praktisch brauchbare Erkennung der Lues aus dem Blute zu ermöglichen, erreicht. Sie ist heute noch die am meisten verbreitete Serumuntersuchungsmethode zur Feststellung der Syphilis. Das Wesen dieser Komplementbindungsreaktion ist noch nicht restlos geklärt. Nach

heutiger Anschauung ist die WaR eine Lipoid-Antilipoidreaktion. Es werden im Organismus des Syphiliskranken unter dem Einfluß eines Aktivators in Gestalt der Spirochaeta pallida Lipoide aus dem Zellverbande frei, die durch Kupplung an das artfremde Spirochaeteneiweiß zu einem antigenen Komplex werden. Durch diesen wird der Organismus zur Bildung von Antikörpern veranlaßt, die spezifisch gegen das betreffende Lipoid gerichtet sind. Außer den Lipoidantikörpern werden vom Syphilitiker zweifellos auch spezifische Antikörper gegen das Spirochaeteneiweiß gebildet, die aber anscheinend bei der WaR keine Rolle spielen. Bei der Pallidareaktion von Gaehtgens kommen nach seiner Anschauung neben der möglichen Mitwirkung der Spirochaetenlipoide vor allem wahrscheinlich die Eiweißkörper der Spirochaeten als Hauptträger der Antigenfunktion in Betracht.

Ursprünglich wurden als Antigene die Extrakte syphilitisch veränderter Organe verwandt, in denen mit Recht der Erreger oder seine Stoffwechselprodukte vermutet wurden. Schon sehr bald stellte sich heraus, daß zur Anwendung der Reaktion auch alkoholische Extrakte aus den Organen von an andersartigen Krankheiten leidenden Menschen, sogar von gesunden Personen und selbst von Tieren, also Stoffe, die gar nichts mit Syphilis zu tun haben, ohne Beeinträchtigung des Ergebnisses benutzt werden konnten. Dadurch war bewiesen, daß die WaR nicht eine spezifische Antikörperreaktion gegen die Spirochaeta pallida ist.

Wird nun das Serum eines Luetikers mit lipoidhaltigen alkoholischen Extrakten und Komplement zusammengebracht, so sind die Bedingungen gegeben, daß die im Serum enthaltenen Lipoidantikörper gemeinsam mit den Extraktlipoiden das Komplement binden, also unwirksam machen, sodaß in dem später zugesetzten hämolytischen System die Hämolyse nicht eintreten kann.

Da dieses Lipoid in fast allen tierischen Zellen vorhanden ist, wird es verständlich, daß eine unspezifische WaR gelegentlich auch bei nichtsyphilitischen Erkrankungen angetroffen wird; sie soll beobachtet worden sein bei malignen Tumoren, Gravidität, Tuberkulose, Scharlach, parenterale Seruminjektionen, Fleckfieber, und Angina Plaut-Vincent. Die biologischen Voraus-

setzungen für die Bildung dieser Lipoidantikörper scheinen jedoch überwiegend nur bei luetischen Infektionen gegeben zu sein, so daß die WaR in hohem Maße für Lues, wenn auch nicht streng spezifisch, so doch charakteristisch ist. Da das komplizierte System der Wassermann'schen Komplementbindungsreaktion auch bei bester Technik Fehlerquellen enthalten kann, war beabsichtigt, unter Umgehung des umständlichen Indikators des hämolytischen Systems Kontrollreaktionen zu schaffen, die einem größeren Kreis von Untersuchern zugängig waren.

Bekanntlich geht die Komplementbindung bei der WaR mit einer allerdings nicht ohne weiteres sichtbaren Kolloidflockung einher. Durch gewisse Abänderungen der Reagenzien ist es gelungen, diese Vorgänge auch makroskopisch in Form von Trübungen und Ausflockungen sichtbar zu machen. So entstanden die Ergänzungsreaktionen, die sich von der WaR dadurch unterscheiden, daß sie auf den Indikator des hämolytischen Systems verzichten. Sie bedeuten für die Diagnose der Lues eine wertvolle Ergänzung, ohne daß sie jedoch die WaR zu verdrängen vermochten.

Die WaR ist immer noch der serologischen Untersuchung als Standardmethode zugrunde gelegt. Zu ihrer Ergänzung und Kontrolle schreibt die neue amtliche Anleitung vor, jedes Serum, auch im Flockungsversuch nach einem oder besser zwei durch besondere Empfindlichkeit ausgezeichneten Fällungsverfahren zu untersuchen. Es werden dazu empfohlen die Citocholreaktion nach Sachs-Witebsky, die Flockungsreaktion Routne Test Kahn, die Klärungsreaktion II nach Meinicke und die Ballungsreaktion II nach Müller. Alle diese Methoden sind durch eine besondere Empfindlichkeit ausgezeichnet und in ihrer Leistungsfähigkeit der WaR und auch den älteren Flockungsreaktionen überlegen, namentlich, wenn es sich um die Erkennung der Serumuntersuchungen bei alten behandelten Luesfällen handelt. Nach den Ergebnissen der Serumkonferenz zu Montevideo im Jahre 1930 arbeitet von ihnen die Standardmethode von Kahn am empfindlichsten und spezifischsten. Nach neueren Untersuchungen (Weiland) ist die Empfindlichkeit der Citocholreaktion in einer anderen Modifikation größer als die Routine Test nach Kahn. Bei der Klärungsreaktion II nach Meinicke treten un-

spezifische Flockungen etwas häufiger auf. Als besonderer Vorteil dieser modernen Flockungsreaktion ist hervorzuheben, daß bei der Citochol- und Kahn-Reaktion und durch bestimmte Modifikationen der Meinicke-Reaktion in wenigen Minuten über die Eigenschaften des zu prüfenden Serums Auskunft gegeben werden kann.

Bei allen Serumreaktionen verwendet man das Blutserum, zu dessen Gewinnung außer bei Retroplazentar- und Nabelschnurblut eine Venenpunktion nötig ist. Bei Personen mit starkem Fettpolster oder schlecht ausgebildeten Venen kann die Punktion selbst dem Geübten mißlingen, oder er gewinnt so wenig Blut, daß es für mehrere Luesproben kaum ausreicht. Bei kleinen Kindern ist eine Venenpunktion ebenfalls sehr schwierig.

Solche Schwierigkeiten spielen keine Rolle bei Luesreaktionen, bei denen man so wenig Blut braucht, daß man es aus der Fingerbeere oder dem Ohrläppchen entnehmen kann.

Meinicke hat 1925 eine Mikroprobe auf Syphilis angegeben, die Henneberg empfindlicher fand als die Makroreaktion.

Für die heute stattfindenden orientierenden Massenuntersuchungen, in die auch eine Fahndung nach unbekannten Luesfällen einbezogen sein soll, brauchen wir eine Reaktion, die einfach, schnell, billig und zuverlässig ist, und bei der auch die Blutentnahme mit einem Minimum von Arbeitsaufwand verbunden ist.

Einen neuen Weg hierfür zeigt die Methode von Chediak. Er gab 1932 eine Mikroprobe an, die er zum Unterschied von den Serumreaktionen mit Vollblut ausführte: aus einem Tropfen auf einem Objektträger angetrockneten Blutes wird unter Benutzung des Antigens für die Meinicke-Klärungsreaktion (= Originalextrakt für die MKR I, der aus cholesteriniertem Pferdeherzextrakt mit Zusatz von Tolubalsam und Benzoesäure besteht) die Syphilisdiagnose gestellt. Ihrem Wesen nach ist Chediaks Methode nichts anderes als eine modifizierte Meinicke-Reaktion.

In Deutschland wurde sie zum ersten Male von Dahr angewandt und weiter ausgebaut (1933). Dahr nennt die Reaktion Trockenblutprobe auf Lues oder abgekürzt TBR. Zunächst wurde die TBR von Dahr in einer neuen Modifikation an einem größeren Material nachgeprüft.

Dahrs Technik ist folgende: Durch Einstich in das sorgfältig gereinigte Ohrläppchen oder in die Fingerbeere gewinnt man einen dicken Tropfen Blut — es braucht kein Nüchternblut zu sein — den man auf einem entfetteten Objektträger auffängt, mit der Ecke eines anderen Objektträgers 30 Sekunden verrührt und ausbreitet, damit er antrocknet. Diesen defibrinierten Trockenbluttropfen kann man bis zur Untersuchung einige Tage bei Zimmertemperatur aufbewahren.

Für die Untersuchung braucht man 3,5%ige NaCl-Lösung, den Original-Standard-Extrakt für die MKR II (er enthält außer den Bestandteilen des MKR I einen Sodazusatz und ist mit Viktoriablau gefärbt), ein Wasserbad, Objektträger mit einem Paraffinring von 1—2 cm Durchmesser und eine feuchte Kammer.

Die 3,5%ige NaCl-Lösung soll nicht älter als 3 Tage sein.

Der MKR II-Extrakt ist vor Licht geschützt in einer Flasche mit einem mit Staniol umwickelten Korkstöpsel oder Glasstöpsel aufzubewahren, da Papierstopfen leicht fasern und damit verunreinigen. Er soll nicht älter als 6 Monate sein.

Man zieht den Paraffinring am besten mit einer Pipette und gibt dem erhitzten Paraffin etwas Xylol zu, damit es in der Pipette nicht so schnell fest wird. Diese präparierten Objektträger lassen sich nach sorgfältiger Reinigung mit kaltem Wasser immer wieder benutzen. Einfacher ist die Verwendung von 5 mm dicken Objektträgern mit 2 mm tiefen Hohlschliffen von 22 mm Durchmesser,*) mit denen es sich wesentlich leichter arbeitet, und die auch besser zu reinigen sind.

Als feuchte Kammer können große Petrischalen, die mit Filtrierpapier ausgelegt und mit Wasser befeuchtet sind, verwandt werden.

Man pipettiert 1 Teil MKR II-Extrakt in ein Reagenzröhrchen und 10 Teile 3,5%ige NaCl-Lösung in ein zweites. Beide stellt man 8 Minuten in ein Wasserbad von 56°C, wobei darauf zu achten ist, daß die Temperatur 56° nicht überschreitet. Dann gießt man die NaCl zum Extrakt. Diese Extraktverdünnung bleibt noch genau 2 Minuten zur Nachreifung im Wasserbad. Sie muß dann sofort verbraucht werden, sonst wird sie überreif.

*) Firma O. Dietrich, Gotha.

Während der Extrakt im Wasserbad weilt, bringt man auf den zu untersuchenden Trockenbluttropfen 0,03 cm^3 einer ebenfalls 3,5%igen NaCl-Lösung. Durch Verrühren mit der Kante eines Objektträgers löst man das angetrocknete Blut in der NaCl-Lösung und schiebt die lackfarben gewordene Flüssigkeit durch Abstreifen mit der Längskante des Objektträgers in den beschriebenen Paraffinring. Diese aufgelöste Blutprobe kommt in eine feuchte Kammer, bis der Extrakt gebrauchsfertig ist.

Dann wird die Blutlösung mit 0,03 cm^3 der Extraktverdünnung beschickt und in der feuchten Kammer 3 Minuten geschüttelt. Nach einem Aufenthalt von 30 Minuten in der feuchten Kammer bei Zimmertemperatur ist die Probe unter dem Mikroskop bei 50—80facher Vergrößerung abzulesen. Zur Verschärfung der Ergebnisse liest man nach 30—60 Minuten erneut ab. Bei stark positiven Reaktionen erkennt der Geübte schon wenige Minuten nach dem Schütteln den positiven Ausfall.

Bei positiven Reaktionen sieht man in der rotbraunen Flüssigkeit unregelmäßige, große schwarze Flocken und Schollen, bei negativen eine ganz feine, braune Körnelung. Bei Erschütterung des Objektträgers bewegen sich die Körnchen wie fließender Sand durch das Gesichtsfeld.

Mitunter sieht man bei positiven wie bei negativen Proben in dem Reaktionsgemisch braune, von den spezifischen schwarzen Flocken leicht zu unterscheidende Gebilde; es sind dies Fibringerinnsel, die durch nicht genügendes Defibrinieren des Blutes entstanden sind oder ungelöste Blutreste. Sie stören etwas das Blickfeld, sind bei einiger Übung aber leicht von der Flockung zu unterscheiden.

Bei negativem Blut kann man beim Gebrauch zu alter NaCl-Lösung eine feine, gleichmäßige, schwarze Körnelung erhalten.

Es ist notwendig, bei jeder Untersuchung sicher negative und positive Kontrollen heranzuziehen.

Nach Dahr sind die bei positivem Ausfall der TBR entstandenen Flocken Präzipitate, die durch das Zusammenwirken des das Antigen darstellenden Extraktes mit den im Serum und damit auch im Gesamtblut des Luetikers vorhandenen Lipoidantikörpern zustandekommen. Sie sind identisch mit den bei

den Meinicke-Reaktionen entstehenden Ausfällungen, wie man sie in ähnlicher Weise z. B. bei der mikroskopischen Ablesung der MKR II sieht.

Die Modifikation der Chediak'schen Mikroprobe von Dahr besteht darin, daß er statt des von Chediak benützten Originalextraktes für die MKR I den Original-Standard-Extrakt für die MKR II benützte, welche nach seinen Erfahrungen die Zuverlässigkeit der Probe erhöht; außerdem bietet er technische Vorteile. Während man bei der Verwendung des MKR I-Extraktes zum Auflösen des Blutes wie zur Extraktverdünnung 3,5%ige NaCl-Lösung mit Zusatz von 0,3%iger Soda benötigt, wobei diese Sodakochsalzlösung noch jedesmal frisch zubereitet werden, genügt bei der Untersuchung mit dem MKR II-Extrakt 3,5%ige NaCl-Lösung ohne Sodazusatz, die außerdem nicht jedesmal frisch zubereitet werden muß.

Chediak gebrauchte zum Auflösen des Bluttropfens 0,015 cm^3 NaCl-Lösung, Dahr 0,03 cm^3, weil es sich mit der größeren Flüssigkeitsmenge leichter arbeitet, zumal beim Versuchsgang ein Teil der Blutlösung durch Haftenbleiben verloren geht.

Nach den bisher vorliegenden Nachuntersuchungen wird im großen Ganzen die Zuverlässigkeit und Empfindlichkeit der TBR bestätigt. Da die Zahl der mit der Chediak'schen Reaktion angestellten Untersuchungen noch verhältnismäßig gering ist, scheint es von Interesse, die in der Literatur bekannten Nachuntersuchungen zusammenzustellen und vergleichend zu besprechen (Tabelle I).

Tabelle I.

Name	Zahl der Fälle	Sero + / TBR +	Sero − / TBR −	Sero − / TBR +	Sero + / TBR −	Sero − / TBR ±	Sero + / TBR ±	Sero ± / TBR ±	Sero ± / TBR +	Sero ± / TBR −
Chediak	1005	168	820	—	17	—	—	—	—	—
Dahr	600	112	467	4	11	4	2	—	—	—
Dahr	1000	396	524	43	37	—	—	—	—	—
Wendeborn	575	169	405	1	—	—	—	—	—	—
Leipner	150	36	111	1	—	—	—	1	1	—
Navratisch	929	13	908	1	1	6	—	—	—	—
Schwalm	531	20	496	3	—	12	—	—	—	—
Sticht	1126	348	777	16	—	—	—	—	—	—
Böhme	1456	408	976	2	70	—	—	—	—	—
Castanek Palacios	536	70	466	—	—	—	—	—	—	—
Stahn	1000	181	639	91	1	36	1	11	36	4
Stahn	86	15	25	31	1	11	—	1	34	—
Zusammen	8994	1936	6614	193	138	69	3	13	71	4

Alle Untersucher machten von den gebräuchlichen Serumreaktionen WaR, MKR, Kahn. MFR, MBK, MTR und Sachs-Georgi mindestens zwei als Kontrollreaktionen.

Chediak: Unter 1005 Fällen waren 195 sichere, teils behandelte Luesfälle. Davon waren nach der TBR übereinstimmend mit den Serumreaktionen positiv 168. In 17 noch seropositiven Fällen versagte die TBR. Die übrigen 810 Fälle waren sowohl seronegativ als auch nach der TBR negativ, Chediak hatte also keine unspezifisch positive TBR.

Dahr: 600 Fälle mit MKR I-Extrakt. Von den 125 positiven Seren ergab die TBR eine Übereinstimmung in 112 Fällen, 2 Proben waren nur zweifelhaft und in 11 Fällen versagte die

TBR. Bei den 475 negativen Seren ergab die TBR eine Übereinstimmung in 467 Fällen, 4 mal war sie zweifelhaft und 4 mal positiv, also 8 unspezifische Reaktionen.

Unter den 11 Fällen in denen die TBR versagte, war das Armvenenblut mit der MKR, bei der ja der gleiche Extrakt verwendet wird, auch 5 mal negativ. In einigen dieser 5 Fälle ergab die Untersuchung des Serums mit dem MKR II-Extrakt ein positives Ergebnis, was Dahr veranlaßte, Parallel-Untersuchungen mit MKR I-Extrakt und MKR II-Extrakt auszuführen. Er fand mit dem MKR II-Extrakt eine erhöhte Zuverlässigkeit und technische Vorteile.

Dahr: 1000 Fälle mit MKR II-Extrakt. Von 793 sicheren Luesfällen waren nach der TBR übereinstimmend mit den Serumreaktionen 396 positiv, 524 negativ. 37 mal versagte die TBR gegenüber den Serumreaktionen, 41 mal war sie ihnen überlegen. Von den restlichen 207 luesfreien Fällen waren nach der TBR nur 2 unspezifisch positiv.

Dahr fand 1. im Frühstadium der Lues eine Überlegenheit der TBR gegenüber den Serumreaktionen; 2. bei frischer Lues II und bei kongenitaler Lues eine Gleichwertigkeit der TBR mit den Serumreaktionen; 3. bei behandelter Lues ein Erfassen fast aller seropositiven Fälle durch die TBR (2,3% Versager); bei den seronegativen Fällen 11% mehr spezifisch positive Resultate.

Wendeborn: 575 Fälle. Von 233 sicheren, meist behandelten Luesfällen waren nach der TBR übereinstimmend mit den Serumreaktionen 169 positiv, 63 negativ und einmal war die TBR überlegen. Von 342 luesfreien, seronegativen Proben war die TBR 6 mal unspezifisch positiv.

Leipner: 150 Fälle. Bei 46 Luesfällen verschiedener Stadien waren nach der TBR übereinstimmend mit den Serumreaktionen positiv 37, negativ 8, zweifelhaft 1; bei diesem letzten Fall war nur die MKR zweifelhaft, während die anderen Serumreaktionen negativ waren. Bei 104 seronegativen Proben fiel die TBR einmal unspezifisch positiv aus, in diesem Fall auch die MKR. Leipner beobachtete, daß die MKR der TBR im großen und ganzen entsprach.

Schwalm: 531 Fälle. 20 Proben waren nach der TBR übereinstimmend mit den Serumreaktionen positiv, 496 negativ.

3 Proben waren nach der TBR unspezifisch positiv, 12 zweifelhaft (unspezifisch). Von den 12 zweifelhaften waren bei der Wiederholung 9 negativ.

Navratisch: 929 Fälle. 13 Proben waren nach der TBR übereinstimmend mit den Serumreaktionen positiv, 908 negativ. 1 mal versagte die TBR, 7 mal war sie unspezifisch positiv oder zweifelhaft.

Sticht: 1126 Fälle. Von 433 sicheren Luesfällen waren nach der TBR in Übereinstimmung mit den Serumreaktionen 348 positiv, 73 negativ und 12 nur nach der TBR positiv (7 Primäraffekte, 5 Lues latens-Fälle). Von 693 luesfreien, seronegativen Proben reagierten mit der TBR 689 negativ, 4 waren unspezifisch positiv.

Sticht fand in Übereinstimmung mit Dahr: 1. im Frühstadium der Lues eine Überlegenheit der TBR gegenüber den Serumreaktionen; 2. bei frischer Lues II und bei congenitaler Lues eine Gleichwertigkeit der TBR mit den Serumreaktionen; dasselbe fand er auch bei Paralyse und Tabes; 3. bei behandelter Lues zeigt die TBR mehr positive Resultate als die Serumreaktionen; andererseits aber fielen einige Proben negativ aus, wo sämtliche Serumreaktionen deutlich positiv waren.

Böhme: 1456 Fälle. Von 480 sicheren Luesfällen ergab die TBR übereinstimmend mit den Serumreaktionen 408 positive Resultate, 2 nur nach der TBR positive und 70 nach der TBR negative, während die Serumreaktionen in diesen 70 Fällen noch positive ergaben. 976 luesfreie Fälle waren nach der TBR und nach den Serumreaktionen negativ. Die TBR ergab also keine unspezifisch positiven Resultate, blieb jedoch hinter den seropositiven Ergebnissen erheblich zurück.

Böhme gibt an, daß die Proben teils aus zur serologischen Untersuchung zugesandtem Material stammen. Er entnahm den Blutstropfen für die TBR vom Blutkuchen. Dahr nimmt als Grund der hohen Zahl der Versager (14,6%) mit der TBR bei Benutzung des Blutkuchentropfens an, daß es sich hierbei nicht, wie Chediak ausdrücklich vorschreibt, um defibriniertes Blut handelte.

Castanek-Palacios: 536 Fälle. Bei 78 sicheren Luesfällen waren die TBR und die Ergänzungsreaktionen überein-

stimmend positiv in 70, negativ in 8 Fällen. Von den 70 positiven Fällen war die WaR nur 56 mal positiv. 466 luesfreie, seronegative Proben waren auch nach der TBR negativ. Es wurde hier ebenfalls wie bei Leipner festgestellt, daß die MKR der TBR im großen und ganzen entsprach. Die TBR ergab keine unspezifisch positiven Resultate.

Stahn: 1000 Fälle von Blutproben aus zur serologischen Untersuchung zugesandtem Material. Mit dem Serum wurden Blutkörperchen aus dem Blutkuchen abgeschüttelt und aus dem Gemisch von Blutkörperchen und Serum ein Trockenbluttropfen hergestellt. Von 317 sicheren Luesfällen waren nach der TBR übereinstimmend mit den Serumreaktionen 181 positiv, 34 negativ. In den übrigen 102 sicheren Luesfällen versagte die TBR nur 1 mal, zeigte jedoch bei den Fällen, die schon eine negative WaR aufwiesen, eine größere Reichbreite als die empfindliche Kahn'sche Reaktion. Bei 684 seronegativen, teilweise luesverdächtigen Fällen war die TBR 610 mal negativ, 24 mal zweifelhaft (unspezifisch) und 50 mal positiv (unspezifisch). Von letzteren kann bei 2 Patienten eine abgelaufene Lues angenommen werden, bei einem lautete die Diagnose: Ulcus durum. Stahn nimmt an, daß ein geringer Prozentsatz der unspezifisch positiven TBR auf eine abgeheilte Lues zurückzuführen ist.

Stahn: 86 Fälle mit Blut aus der Fingerbeere. Von 29 behandelten Luesfällen waren nach der TBR übereinstimmend mit den Serumreaktionen 15 positiv; nach der TBR war keiner der 29 Fälle negativ, nach den Serumreaktionen 10. Auch die übrigen 8 Fälle, die schon nach der WaR negativ, nach Kahn 4 mal positiv und 4 mal zweifelhaft waren, zeigten eine größere Reichbreite mit der TBR als mit der Kahn'schen Reaktion. 57 luesfreie, seronegative Fälle waren nach der TBR 25 mal negativ, 7 mal zweifelhaft (unspezifisch) und 25 mal unspezifisch positiv.

Zusammenfassend ist zu sagen, daß nach den Erfahrungen sämtlicher Untersucher die TBR der WaR an Empfindlichkeit überlegen, den Ergänzungsreaktionen gegenüber gleichwertig ist.

In Tabelle II ist eine Übersicht über die Spezifitätsverhältnisse der Chediak'schen Reaktion und der Serumreaktionen sowohl im positiven wie negativen Sinne gegeben. Zum besseren Vergleich sind die Werte prozentual errechnet.

Tabelle II.

Name	Luesfälle Sichere	Von der TBR erfaßt	Von den Serumreaktion. erfaßt	Luesfreie Fälle	Unspezifisch nach der TBR
Chediak	195	168= 86,15%	195=100%	820	—
Dahr	125	114= 91,2%	125=100%	475	8=1,68%
Dahr	793	439= 55.36%	433= 54.63%	207	2=0,97%
Wendeborn	223	170= 73,28%	169= 72,85%	342	5=1,75%
Leipner	46	38= 82,61%	38= 82,61%	104	1=0,96%
Schwalm	20	20=100,00%	20=100,00%	511	15=2,94%
Navratisch	14	13= 92,85%	14=100,00%	915	7=0,77%
Sticht	433	360= 83,16%	348= 80,37%	693	4=0,58%
Böhme	480	410= 85,42%	478= 99,58%	970	—
Castanek-Palacios	78	70= 89,61%	70= 89,61%	536	—
Stahn	317	277= 87,41%	234= 74,1%	685	76=11,09%
Stahn	29	29=100%	19= 65,52%	57	28=56,14%

Dem Charakter der Reaktionen entsprechend, war nicht zu erwarten, daß bei vielen Nachuntersuchern ein völlig übereinstimmendes Ergebnis erzielt würde. Es ist auch nicht leicht ohne weiteres alle Ergebnisse miteinander zu vergleichen, da jeder Untersucher sich eines anderen Auswertungsschemas bediente. Bemerkenswert ist, daß Chediak, Böhme und Castanek-Palacios keine unspezifischen TBR fanden.

Von den 793 sicheren Luesfällen bei Dahr waren 706 Lues latens-Fälle, die den hohen Ausfall der TBR und der Serumreaktionen bedingen. Von den übrigen 87 waren von der TBR 75 = 86,21 %, von den Serumreaktionen 72 = 82,76% erfaßt.

Von den 233 sicheren Luesfällen bei Wendeborn waren ebenfalls 156 Lues latens-Fälle. Von den übrigen 77 waren von der TBR 66 = 85,71%, von den Serumreaktionen 64 = 83% erfaßt.

Von den 433 sicheren Luesfällen bei Sticht waren 306 Lues latens-Fälle. Von den übrigen 127 waren von der TBR 123 = 96,85%, von den Serumreaktionen 116 = 91,34% erfaßt.

Das große Interesse, das ganz allgemein der Chediak'schen Reaktion zugewandt wird, rechtfertigt die Bekanntgabe weiterer Nachuntersuchungen.

Die eigenen Untersuchungen umfassen 841 Fälle, sowohl sichere oder klinisch und anamnestisch verdächtige Luesfälle, als auch verschiedene sonstige Erkrankungen.

Zum Teil wurde die TBR bei poliklinischen Patienten durchgeführt, bei denen teilweise bisher eine serologische Untersuchung nicht vorlag. Bei diesen 444 Fällen wurden von denen, die mit der TBR positiv oder zweifelhaft reagierten, die Serumreaktionen, soweit sie nicht vorhanden waren, gemacht.

Da dieses Material verhältnismäßig wenig positive Fälle enthielt, wurden weitere Untersuchungen auf der Paralysestation der Provinzial Heil- und Pflegeanstalt Bonn durchgeführt. Es waren 66 behandelte Paralysen mit vorhandenen Serum- und Liquorbefunden.

Da gerade größere Differenzen bei Blutkuchenuntersuchungen bestehen, war es von weiterem Interesse, Untersuchungen an Blutkuchen durchzuführen. Es wurden 331 Fälle von eingesandtem Blut zur Untersuchung auf WaR und Ergänzungsreaktionen geprüft.

Die erste Untersuchungsreihe umfaßt 510 Fälle, bei denen also die Reaktion mit defibrinierten Bluttropfen nach der Originalmethode ausgeführt wurde. Eine Übersicht über den Ausfall gibt Tabelle III.

Tabelle III.

Zahl	Sero + TBR +	Sero + TBR ±	Sero — TBR +	Sero — TBR ±	Sero + TBR —	Sero — TBR —	TBR —
510	67	1	1	6	1	7	427

67 sichere Luesfälle sind bei der TBR übereinstimmend mit den Serumreaktionen positiv. Von 63 bei der TBR übereinstimmend mit den Serumreaktionen positiven Fällen von progressiver Paralyse war die WaR und die Ergänzungsreaktionen

60 mal positiv, während in einem Fall die WaR nur zweifelhaft war und die Ergänzungsreaktionen positiv, in 2 Fällen die WaR gegenüber der TBR und den Nebenreaktionen versagte.

Eine Taboparalyse war bei der TBR nur zweifelhaft, während sie bei den Serumreaktionen stark positiv war.

Eine perniziöse Anämie war bei der TBR stark positiv (unspezifisch), während sie bei den 14 Tage später angestellten Serumreaktionen und einer gleichzeitig angestellten Wiederholung der TBR allerdings negativ war.

Von den 6 seronegativen, nach der TBR zweifelhaften Fällen waren 2 anamnestisch und klinisch sichere progressive Paralysen mit noch positiven Liquorbefunden. Von den 4 anderen Fällen war einer klinisch und anamnestisch luesverdächtig, ein Patient litt an Diabetes, ein anderer an Gonorrhoe, und einer hatte einen Unfall mit unklaren Kopfschmerzen und Beschwerden.

In einem Fall einer klinisch und anamnestisch sicheren progressiven Paralyse mit positivem Liquorbefund und stark positivem Serumreaktionen war die TBR negativ (Versager).

Von den 7 nach der TBR negativen und seronegativen Fällen waren klinisch und anamnestisch 6 progressive Paralysen, 1 Tabes. 4 davon hatten positive, während 3 unter dem Einfluß der Behandlung negative Liquorbefunde hatten.

Die 427 nach der TBR negativen Fälle waren Patienten mit den verschiedensten Beschwerden. Bei klinisch unklaren und anamnestisch luesverdächtigen Fällen wurde gleichzeitig mit der TBR nach den Serumreaktionen untersucht, die immer übereinstimmend negativ waren. In Fällen mit schon vorhandenem negativem serologischen Ergebnis war die TBR ebenfalls negativ.

Zusammenfassung.

Von 78 sicheren Luesfällen hat die TBR 70 = 89,61%, die Serumreaktionen 69 = 88,64% erfaßt.

Bei behandelter Lues erfaßt die TBR fast alle seropositiven Fälle.

Bei 437 luesfreien Fällen reagierte die TBR 7 mal unspezifisch = 1,61%.

In der zweiten Untersuchungsreihe wurde an einem größeren Material die Eignung der Blutkuchen, also des nichtdefibrinierten

Blutes, zur Anstellung der Chediak'schen Reaktion geprüft. Diese Frage hat auch praktisches Interesse insofern, als doch gelegentlich in Venülen nur Tropfen von angetrocknetem Blut eingesandt werden, oder aber Versandgefäße bei dem Transport zu Bruch kommen, wobei das Serum ausläuft. So wurden 331 Blutkuchen der zur WaR und Ergänzungsreaktionen eingesandten Proben untersucht. In diesen Fällen konnte die TBR ein orientierendes Ergebnis liefern, wenn auch bei positivem Ausfall oder bei klinischem Verdacht auf Lues auf eine Neueinsendung nicht verzichtet werden kann.

Von allen diesen Fällen lag das Ergebnis der WaR, Kahn- und Citocholreaktionen, bei vielen außerdem die MKR und MBR vor.

Der Blutkuchen im Serum des eingesandten Blutes wurde mit einem Glasstab verrührt dadurch mit dem noch darin befindlichen Serumrest gemischt und so ein Blutkörperchen-Serumgemenge hergestellt. Hiervon wurde ein Tropfen auf einem Objektträger angetrocknet und wie üblich verarbeitet. Das Ergebnis ist aus Tabelle IV zu ersehen.

Tabelle IV.

Zahl	Sero + TBR +	Sero + TBR ±	Sero — TBR +	Sero — TBR ±	Sero + TBR —	Sero — TBR —
331	69	1	2	1	2	256

69 sichere Luesfälle sind bei der TBR übereinstimmend mit den Serumreaktionen positiv. Davon war die WaR nur 37 mal positiv, versagte also gegenüber der TBR und den Ergänzungsreaktionen 32 mal. In der Regel handelte es sich um alte, behandelte Luesfälle.

Eine Lues latens war nach der TBR nur zweifelhaft, während sie bei den Serumreaktionen schwach positiv war (C±, K+, MKR+, MBR+).

Von 2 mal nach der TBR positiven und seronegativen Fällen war einer eine behandelte Lues (die TBR war nur schwach po-

sitiv), der andere ein luesverdächtiger Fall (die TBR war stark positiv, unspezifisch).

Eine behandelte Lues war nach der TBR noch zweifelhaft, nach den Serumreaktionen negativ.

Eine eindeutig seropositive Lues latens war nach der TBR negativ (Versager). Ebenfalls nach der TBR negativ (Versager) war ein Fall einer behandelten Lues, der allerdings nur noch beim Mikro-Meinicke einfach positiv war.

Von 256 nach der TBR übereinstimmend mit den Serumreaktionen negativen Fällen waren 2 eine behandelte Lues.

Zusammenfassung.

Von 76 sicheren Luesfällen hat die TBR 72 = 94,74%, die WaR 39 = 51,32%, die C 67 = 88,16,% die K 57 = 73,68% erfaßt.

Auch bei diesen Fällen entspricht die TBR bei behandelter Lues im großen und ganzen den Flockungsreaktionen.

Bei 255 luesfreien Fällen reagierte die TBR nur 1 mal unspezifisch positiv = 0,4%.

Die Anwendung der TBR ist somit auch aus dem nichtdefibriniertem Blut möglich und gibt bei sorgfältiger Technik Resultate, die nicht schlechter sind, als bei der Verwendung von defibriniertem Blut. Die Ausführung der Reaktion in den oben genannten Fällen ist mit der bereits erwähnten Einschränkung also gerechtfertigt.

Die eigenen Untersuchungen haben also gezeigt, daß die TBR gegenüber den empfindlichen und komplizierten Serumreaktionen eine genügende Reichbreite und Spezifität besitzt. Die Ergebnisse stehen damit im Einklang mit den meisten der bisher bekanntgegebenen Untersuchungen. Damit soll nicht gesagt sein, daß die alleinige Anwendung der TBR eine ausreichende serologische Untersuchung wäre, noch daß man bei behandelter Lues aus dem positiven Ausfall der TBR allein eine sichere Schlußfolgerung hinsichtlich des Grades der Abheilung ziehen kann. Nach allgemeiner Auffassung müssen bei der serologischen Untersuchung auf Syphilis mindestens zwei Methoden angewandt werden.

Wegen der verhältnismäßig geringen Kosten, des hohen Grades der Zuverlässigkeit, der Einfachheit und Schnelligkeit der Ausführung ist die TBR eine brauchbare Reaktion als orientierendes Hilfsmittel bei Massenuntersuchungen auf Lues bei der Wehrmacht, SA, Arbeitsfront, Arbeitsdienst, Eheberatung, Schwangerenberatung und im ambulatorischen Betrieb, zur Fahndung nach kongenitaler Lues bei Schulkindern und in der HJ, bei denen die Ausführung der Serumreaktionen in Anbetracht der Ermangelung eines klinischen oder anamnestischen Verdachtes an der Kostenfrage und auch aus technischen Gründen scheitert. Besonders geeignet scheint die TBR für die regelmäßig durchgeführten Kontrolluntersuchungen der Prostituierten. Bei all diesen Untersuchungen kann die TBR zur Aufdeckung luetischer Infektionen führen, die sonst nicht erfaßt würden. Ist die TBR positiv, so müssen in jedem Falle zwei Kontrollreaktionen gemacht werden.

Selbst wenn man berücksichtigt, daß die meisten aller untersuchten Blutproben von Menschen stammen, die sich wegen irgendwelchen anderen Erkrankungen in ärztlicher Behandlung befanden, so ist die Spezifität der TBR besonders eindrucksvoll. Es ist daher anzunehmen, daß bei Reihenuntersuchungen gesunder Menschen der an sich geringe Prozentsatz der unspezifischen Reaktionen niedriger sein wird, wenn auch stets damit gerechnet werden muß, daß eine Anzahl von Untersuchten, deren Blut eine positive TBR aufweist, durch die Nachprüfung mit den Serumreaktionen als unverdächtig ausgeschaltet werden kann.

Auch für den praktischen Arzt ist die TBR ein Gewinn. Nicht als ob die serologische Untersuchung in die Hände des Praktikers übergehen sollte. Die Notwendigkeit einer solchen Sprechstundenreaktion liegt auch gar nicht vor, da es bei dem chronischen Verlauf des Leidens unbedeutsam ist, ob die Diagnose 24 Stunden früher oder später gestellt wird. Auch ist die gelegentliche Untersuchung vereinzelter Proben von serologisch ungeschulten Ärzten mit einer gewissen Unsicherheit verbunden. Aber die einfache Art der Blutgewinnung erleichtert die Fahndung nach der Lues insbesondere bei Fettleibigen, Kleinkindern und empfindlichen Patienten, also in Fällen, in denen der Arzt eine gewisse Scheu vor der Venenpunktion hat, und er sie nur in dringlichen Fällen durchführen würde.

Für den Kolonialarzt bedeutet die TBR insofern einen Gewinn, als weither eingesandte Blutproben durch bakterielle Zersetzung unbrauchbar werden können, besonders im Sommer, wohingegen nach den Berichten von Dahr, der die Trockenblutproben während der heißen Jahreszeit drei Tage in einem sonnigen Zimmer aufbewahrte, die Untersuchung nicht unmöglich gemacht wurde.

Noch einige Worte über die Benennung der Chediak'schen Luesreaktion. Sie wurde von ihm selbst als Mikroreaktion bezeichnet. Er spricht von ihr als einer Mikroreaktion, um ihr einen Namen zu geben; die Bezeichnung soll darauf hinweisen, daß sie mikroskopisch abgelesen wird. Dahr nennt die Reaktion Trockenblutprobe. Diese Bezeichnung ist ebenfalls nicht ganz zutreffend, weil man es nicht mit einer trockenen Reaktion zu tun hat, denn bei der Untersuchung löst man den Trockenbluttropfen mit Kochsalzlösung auf und gibt noch eine Extraktverdünnung hinzu. Bei positiven Seren entstehen dann durch die Anwesenheit der Antikörper Flocken. Am geeignetsten erscheint der Vorschlag von Castanek-Palacios, bei der Mikroreaktion bezw. Trockenblutprobe wie bei den anderen Luesreaktionen den Namen des Erfinders zu gebrauchen, und sie Chediak'sche Flockungsreaktion oder abgekürzt Ch.F.R. zu nennen.

Schlußsätze.

1. Die Reaktion nach Chediak besitzt die für Luesreaktionen erforderliche Empfindlichkeit und Spezifität.
2. Infolge der einfachen Materialentnahme und der geringen Kosten eignet sie sich in erster Linie für orientierende Massenuntersuchungen.
3. Sie stellt daher eine wertvolle Ergänzung der serologischen Untersuchungen dar, da sie neue Anwendungsgebiete erschließt.
4. Es wird in Übereinstimmung zu Castanek-Palacios vorgeschlagen, die Reaktion als Chediak'sche Flockungsreaktion oder Ch.F.R. zu bezeichnen.

Am Schlusse meiner Arbeit sei es mir gestattet, Herrn Prof. Dr. Selter für die Übernahme des Referates, Herrn Dr. med. habil. Weiland für die Anregung zu vorstehender Arbeit zu danken.

Literaturverzeichnis.

Bruck: Handb. d. Serodiagnose d. Syphilis. 1924. Verl. Springer, Berlin.
Dahr: Dtsch. Med. Wschr. 1934, Nr. 3, S. 94.
— „ „ „ 1936, Nr. 41, S. 1673.
— Münch. Med. Wschr. 1934, Nr. 35, S. 1723.
— Med. Welt. 1936, Nr. 8, S. 265.
— Dermat. Wschr. 1937, Bd. 104, Nr. 24.
Castanek-Palacios: Dtsch. Med. Wschr. 1937, Nr. 30, S. 1158.
Gaehtgens-Schulen: Was muß der praktische Arzt von der Serologie wissen? 1936. V. Lehmann, München.
Leipner: Dermat. Ztschr. 1935, Bd. 71, S. 247.
Morschhäuser: Med. Welt. 1935, S. 1818.
Navratisch: Ztbl. f. Gynäk. 1935, Nr. 41.
Schwalm: Monschr. f. Geburtsh. 1935, Bd. 100, S. 5311.
Stahn: Ztrbl. f. Bakt. 1937, Bd. 139, S. 188.
Sticht: Inaug.-Diss. München. 1937.
Wendeborn: Dermat. Wschr. 1935, Nr. 49.
v. Zumbusch: Die Haut- und Geschlechtskrankheiten. 1932. V. Lehmann, München.

Lebenslauf.

Am 2. März 1909 wurde ich in Saarwellingen als Sohn des damaligen Bergmanns Johann Bilsdorfer und dessen Ehegattin Anna, geb. Steuer, geboren. Nach 5 Volksschulklassen besuchte ich das Real-Reform-Gymnasium in Dillingen-Saar, wo ich Ostern 1930 das Abitur bestand. Anschließend begann ich das medizinische Studium in Heidelberg, studierte weiter in München und Bonn. Die ärztliche Vorprüfung bestand ich im November 1934 in München, das medizinische Staatsexamen am 16. Oktober 1937 in Bonn.